

KLINISCHE
UND SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN KÜNSTLICH MIT TRYPANOSOMA EVANSI
INFIZIERTEN GOLDHAMSTERN

Mechthilde Einwald

1976

Aus dem Institut für Vergleichende Tropenmedizin
und Parasitologie des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. J. Boch

KLINISCHE UND SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN KÜNST-
LICH MIT TRYPANOSOMA EVANSI INFIZIERTEN GOLDHAMSTERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München



von
Mechthilde Einwald
aus
Singen

München 1 9 7 6

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. J. Boch
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. G. Wizigmann



Tag der Promotion: 30. Juli 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Pathogenese und Klinik der Trypanosoma evansi-Infektion bei Labortieren (an- hand der Literatur)	2
III. Eigene Untersuchungen	12
A. Material und Methoden	12
B. Ergebnisse	16
1. Klinische Symptomatik des Krankheits- verlaufes	16
2. Blutuntersuchungen	19
3. Serologische Untersuchungen	24
IV. Besprechung der Ergebnisse	26
V. Zusammenfassung (Summary)	33
VI. Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	

I. Einleitung

Trypanosoma evansi wurde als erstes pathogenes Trypanosom 1880 von Evans im Blut erkrankter Pferde und Kamele entdeckt. Jedoch schon lange vorher war die durch diesen Erreger hervorgerufene Krankheit unter dem Namen Surra in Indien und Afrika bekannt. Anfang dieses Jahrhunderts breitete sie sich auch über andere Erdteile aus und kommt heute in fast allen tropischen und subtropischen Gebieten vor. Die Surra tritt bei zahlreichen Haus- und Wildtierarten auf. Besonders bei Pferd und Kamel ruft sie ausgeprägte Krankheitssymptome hervor, wobei die Letalität bis zu 100% betragen kann. Diese erheblichen wirtschaftlichen Verluste sind Grund für die intensive Erforschung dieser Krankheit.

Die Untersuchungen am mit Trypanosoma evansi infizierten Goldhamster sollten als Modellversuch dienen, um Erkenntnisse für weitere Untersuchungen an größeren Versuchstieren und natürlichen Wirten zu gewinnen. Dabei sollte durch klinische und serologische Untersuchungen geklärt werden, ob der Krankheitsverlauf, wie es Vorversuche andeuteten, dem natürlichen Verlauf bei Pferd und Kamel nahekommt. Darüberhinaus war es Aufgabe dieser Arbeit, die Eignung des Hamsters für die Stammhaltung von Trypanosoma evansi zu prüfen.

II. Pathogenese und Klinik der Trypanosoma evansi - Infektion bei Labortieren (anhand der Literatur)

Trypanosoma evansi ist ein Hämoflagellat von schlanker, lanzettförmiger Gestalt. Sporadisch konnten bei einzelnen Stämmen auch kurze, gedrungene Formen nachgewiesen werden. Seine Länge schwankt bei verschiedenen Wirten und unterschiedlichen geographischen Stämmen zwischen 15 und 34 μm , wobei durchschnittlich 24 μm gemessen wurden (HOARE, 1956). Das Trypanosom besitzt eine entlang der Körperlängsachse verlaufende undulierende Membran. Diese entspringt aus dem am Hinterende gelegenen Kinetoplasten und läuft in eine frei bewegliche Geißel aus. Das Vorkommen von natürlich dyskinetoplastischen Formen oder sogar Stämmen wurde von HOARE und BENNETT (1937) beschrieben. Außerdem können Drogenbehandlung (KILLICK-KENDRICK, 1964) und Tiefkühlung (OVERDULVE et al., 1970) zu Dyskinetoplasie führen.

HOARE (1972) vermutet, daß Trypanosoma evansi aus Trypanosoma brucei durch Vektorenwechsel hervorgegangen ist. Verursacht wurde diese Entwicklung dadurch, daß verseuchte Kamele aus Gebieten, in denen Glossinen vorherrschten, in Verbreitungsgebiete der Tabaniden verbracht wurden. Die durch Trypanosoma evansi hervorgerufene Krankheit ist auf Länder mit tropischem und subtropischem Klima beschränkt. Die Ausbreitung der Surra aus den Ursprungsländern Indien und Afrika wurde begünstigt durch Karawanen, Feldzüge und Tiertransporte in andere Kontinente. Ihr heutiges Verbreitungsgebiet erstreckt sich auf Nordafrika, Kleinasien,

Arabien, Teile der Sowjetunion und den gesamten südasiatischen Bereich bis zu den Inseln im pazifischen Ozean, sowie auf Mittel- und Südamerika (LEVINE, 1973).

Übertragen wird Trypanosoma evansi durch Tabaniden. Dieser Vorgang ist rein azyklisch alimentär.

ROGERS (1901) beobachtete, daß Tabaniden die Surra nur übertragen können, wenn sie innerhalb kurzer Zeit nach Aufnahme von trypanosomenhaltigem Blut ein gesundes Tier stechen. Bereits nach einem 8-stündigen Zeitintervall ist keine Übertragung mehr möglich. In Mittel- und Südamerika können die Trypanosomen auch durch blutsaugende Fledermäuse übertragen werden (HOARE, 1965).

Als natürliche Wirte kommen zahlreiche Haus- und Wildtiere in Frage. Besonders betroffen sind Kamele, Pferde und Hunde. Rinder bleiben dagegen meist latent infiziert und stellen, ebenso wie wildlebende Säugetiere, ein schwer erfaßbares Erregerreservoir dar. Kleine Wiederkäuer und Schweine nehmen eine Zwischenstellung ein, indem sie meist einen klinisch-inapparenten Krankheitsverlauf mit niedriger Letalität durchmachen (HORNBY, 1953; SRIVASTAVA und AHLUWALIA, 1972).

Labortiere sind alle für Trypanosoma evansi empfänglich. KRIJGSMANN (1933) beobachtete bei Ratten und Mäusen eine progressive Parasitämie, die je nach Infektionsdosis mehr oder weniger rasch zum Tode führte. Der Hamster wurde bisher nur als wildlebender Trypanosomenträger in Kasachstan von GALUZO und NOVINSKAIJA (1961) erwähnt.

Den Entzug lebenswichtiger Substanzen aus dem Blut durch den Parasiten sieht HOARE (1972) als auslösende Ursache für das Auftreten von Erkrankungssymptomen bei den befallenen Tieren an. Außerdem wird den Stoffwechselprodukten, die der Parasit in den Wirtskörper abgibt, eine toxische Wirkung zugeschrieben.

Der Verlauf der Krankheit ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Tierart sowie Empfänglichkeit des Wirtes und die Pathogenität des jeweiligen Trypanosomenstammes spielen dabei eine wesentliche Rolle. Leitsymptome der Surra sind Anämie, intermittierendes Fieber, Haarausfall und Ödeme. Im Endstadium der Krankheit werden außerdem hochgradige Kachexie, Apathie und Somnolenz beobachtet.

Der natürliche Infektionsverlauf des Pferdes zeigt eine Präpatenzperiode von 4-9 Tagen. Die Krankheit verläuft in mehreren Krisen, die durch intermittierende Fieberanfälle als Folge zahlreicher Parasitämieschübe gekennzeichnet sind (GALUZO und NOVINSKAIJA, 1960). Ähnlich ist der Verlauf beim Kamel, wo in Nordafrika eine Präpatenz von 7 Tagen festgestellt wurde (BAROTTE, 1925). Unterbleibt eine Behandlung, führt die Surra bei Pferden und Kamelen nach überwiegend chronischem Verlauf innerhalb von etwa 6 Monaten zum Tod (LEVINE, 1973). Beim Hund tritt der Tod nach 1-2 Monaten ein (GOMEZ RODRIGUEZ, 1956). Eine Heilung ist bei frühzeitigem Einsetzen eines Chemotherapeutikums (z.B. Suramin) möglich.

Zahlreiche Untersuchungen wurden an experimentell infizierten Tieren durchgeführt, um Erkenntnisse über den genauen Krankheitsverlauf zu gewinnen. Daher liegen verschiedene Berichte über einzelne Symptome der erkrankten Versuchstiere vor. Es fehlt jedoch bislang eine umfassende Beschreibung der Symptomatik des chronischen Krankheitsverlaufes, wie sie bei natürlichen Wirten vorkommt. Als Präpatenzperiode wurden bei Kamelen 3-6 Tage (JATKAR und PUROHIT, 1971), bei Schweinen 24-30 Tage (SRIVASTAVA und AHLUWALIA, 1972), bei Katzen 14-15 Tage (CHOUDHURY und MISRA, 1972) und bei Hunden 8-13 Tage (SRIVASTAVA und MALHOTRA, 1967) beschrieben. Bei Ratten dauerte die Präpatenz 3-5 Tage (ASSOKU, 1975), bei Mäusen nur 1 Tag (RAETHER, 1971) und bei Meerschweinchen 3-8 Tage, wobei sie umso kürzer war, je höher die Infektionsdosis bzw. je jünger die Tiere waren (BHATTACHARYYA und SINHA, 1974).

Der weitere Verlauf der Parasitämie ist von der tierartlich spezifischen Widerstandsfähigkeit abhängig. Bei Schweinen (SRIVASTAVA und AHLUWALIA, 1972) und bei Ziegen (CHAND und SINGH, 1971) wurden während des Infektionsverlaufes nur wenige oder keine Trypanosomen im Blut nachgewiesen. Bei Katzen (CHOUDHURY und MISRA, 1972), Ratten (ASSOKU, 1975) und Meerschweinchen (BHATTACHARYYA und SINHA, 1974) konnte ausgeprägte Parasitämie mit fluktuierendem Verlauf beobachtet werden; wurden die Meerschweinchen mit einem durch verlängerte Passage abgeschwächten Stamm infiziert, so bildete sich nur eine schwache Parasitämie aus. Mäuse

starben schon beim ersten progressiven Parasitämieanstieg (RAETHER, 1971; MILES, 1972).

Mit Auftreten der Parasiten im Blut konnten erste klinische Symptome beobachtet werden. So trat bei infizierten Hunden und Katzen intermittierendes Fieber auf. Bei Katzen ergaben sich im Abstand von 14 Tagen Piks mit einer Dauer von 4 Tagen, entsprechend einem gleichzeitigen Parasitenanstieg (CHOUDHURY und MISRA, 1972). Bei Hunden war ein derartiger Zusammenhang nicht zu erkennen (CHAND und SINGH, 1971; SRIVASTAVA und MALHOTRA, 1967). Bei Ratten bestand während des gesamten Krankheitsverlaufes eine gleichmäßige Temperaturerhöhung, die jedoch 24 Stunden vor dem Tod in den subnormalen Bereich abfiel (ASSOKU, 1975). Bei Schweinen (SRIVASTAVA und AHLUWALIA, 1972) und Ziegen (CHAND und SINGH, 1971) trat klinisch lediglich eine geringgradige Temperaturerhöhung auf, die mit einer schwachen Parasitämie einherging. Darüberhinaus wurden bei Katzen und Kaninchen ekzematöse Veränderungen im Kopfbereich beobachtet (CHAND und SINGH, 1971; CHOUDHURY und MISRA, 1972). Ferner bildeten sich bei Hunden zunehmende Hornhauttrübungen, die zur Blindheit führten (CHAND und SINGH, 1971; SHIEN, 1971), sowie bei Hunden und Ratten subkutane Ödeme und Schwellungen der Körperlymphknoten (ASSOKU, 1975; SHIEN, 1971). Allgemein entwickelten Hunde, Katzen und Ratten hochgradige Kachexie, die bei den Hunden mit gesteigertem Appetit einherging (CHAND und SINGH, 1971; SHIEN, 1971), während Katzen Anorexie zeigten (CHOUDHURY und MISRA, 1972). Im Endstadium

der Erkrankung wirkten alle untersuchten Tiere apathisch und somnolent. Bei Ratten und Hunden entwickelten sich zudem zentralnervöse Störungen, die sich in Lähmungen, Koordinationsstörungen und Zitterkrämpfen äußerten (ASSOKU, 1975; SHIEN, 1971).

Die Krankheitsdauer bis zum Eintritt des Todes variierte bei Meerschweinchen zwischen 14 und 40 Tagen (BHATTACHARYYA und SINHA, 1974), bei Ratten zwischen 10 und 21 Tagen (ASSOKU, 1975). Bei Mäusen beschreibt RAETHER (1971) nach einer Infizierung von 20 000 Trypanosomen/Tier eine Überlebensdauer von 3 bis 5 Tagen, während MILES (1972) bei einer Infektionsdosis von 500 Trypanosomen/Tier und der Verwendung eines dyskinetoplastischen Stammes 9-18 Tage Überlebenszeit beobachtete.

Pathologisch-anatomisch konnten bei Ratten hyperämische Milzschwellung, Lebervergrößerung, Kongestion der Lunge und Nierendegeneration festgestellt werden (ASSOKU, 1975; MUKHERJEE und RAY, 1959). Auch beim Hund lagen Kachexie, Milzschwellung, Kongestion von Leber, Lunge und Nieren vor. In den Körperhöhlen befanden sich serofibrinöse Ergüsse. Darüberhinaus wurde bei den Hunden eine ausgeprägte Meningoencephalitis nachgewiesen (MAY CHEW, 1968; SRIVASTAVA, MALHOTRA und IYER, 1969).

Nach den hämatologischen Untersuchungen konnte bei allen Tieren als wesentliche Veränderung eine Anämie festgestellt werden. Je akuter der Krankheitsverlauf war, um so rascher und ausgeprägter

trat die Anämie ein. Als Parameter für die Erfassung der Anämie dienten den verschiedenen Autoren die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt bzw. der Hämatokrit. Bei vergleichenden Versuchen an Kamelen und Ratten konnten JATKAR und PUROHIT (1971) eine ausgeprägte makrozytäre Anämie diagnostizieren. Die Erythrozytenzahl fiel bei den Ratten von anfänglich 8,25 auf 2,59 Millionen, der Hämoglobingehalt von 11,69 auf 6,37 g% und der Hämatokrit von 45,6 auf 26,85 Vol%. Gleichzeitig verdoppelte sich das durchschnittliche Erythrozytenvolumen. ASSOKU (1975) stellte ebenfalls bei Ratten im Laufe der Infektion ein Absinken des Hämoglobingehaltes von 15,4 auf 7,2 g%, einen Abfall des Hämatokrits von 37,6 auf 15,8 Vol% sowie eine geringgradige Polychromasie der Erythrozyten fest. Bei jungen Hunden fiel die Erythrozytenzahl von 5,04 auf 1,74 Millionen ab (SAMADDAR, 1969). Auch SHIEN (1971) wies bei dieser Tierart eine schwere Anämie nach und charakterisierte sie als normozytär und normochrom. Bei Kaninchen wurde während des Krankheitsverlaufes lediglich eine Abnahme um etwa eine Million Erythrozyten beobachtet (SAMADDAR, 1969).

Im Laufe der Infektion erhöhte sich die Zahl der Leukozyten im Blut bei Ratten, Kamelen und Hunden (JATKAR und PUROHIT, 1971; KALTENBACH, 1954; NADIM und SOLIMA, 1967). Lediglich SAMADDAR (1969) berichtet von einer Leukopenie, die von einer relativen Lymphzytose begleitet war, bei Kaninchen und Hunden. Bei postmortaler Untersuchung von Kaninchen, bei denen im Laufe der Infektion eine Leukozytose

nachgewiesen worden war, stellte KALTENBACH (1954) im Herzblut ebenfalls eine Leukopenie fest. Er erklärte diese Diskrepanz mit einer Verteilungsleukozytose. Die Leukozytendifferenzierung im Laufe der Infektion zeigte bei Kamelen und Hunden eine deutliche Erhöhung des Kernverschiebungsindex, sowie eine zeitweise Zunahme der einzelnen Leukozytenarten, insbesondere der Granulozyten, entsprechend der von SCHILLING (1959) beschriebenen biologischen Leukozytenkurve während einer Infektion (KALTENBACH, 1954; NADIM und SOLIMA, 1967; SHIEN, 1971).

Die Immunität, die sich nach einer überstandenen Trypanosoma evansi - Infektion ausbildet, hat nur vorübergehende Schutzwirkung. Durch Kreuzimmunitätsversuche wurden zahlreiche serologisch unterschiedliche Stämme nachgewiesen, die gegenseitig keine belastbare Immunität hervorrufen. Ebenso haben die einzelnen Stämme eine unterschiedlich starke antigene Wirkung (GILL, 1965a). HUMPHREY und WHITE (1971.) sowie GILL (1965b) fanden, daß Trypanosoma evansi 3 unterschiedliche Antigene besitzt. Sie bestehen aus einem internen Antigen, was erst nach Zerstörung frei wird, einem an der Oberfläche sitzenden, externen Antigen und einem an die Umgebung abgegebenen freien Antigen. LUMSDEN (1967) vermutet außerdem, daß sich im Laufe der Infektion, provoziert durch Parasitämieschübe, verschiedene Antigenvarianten ausbilden können.

Die Abwehr durch den Wirtsorganismus erfolgt humoral durch Trypanolysis und zellulär durch leukozytäre Phagozytose (GOMEZ RODRIGUEZ, 1956). GILL (1965b) führte vergleichende Untersuchungen über Nachweismethoden einer Trypanosoma evansi - Infektion an Seren infizierter Kaninchen durch. Er verwendete den Agglutinations- und den indirekten Hämagglutinationstest, die Komplements-bindungsreaktion, den Präzipitations- und den Fluoreszenztest. Am zuverlässigsten erwies sich der Präzipitationstest, mit dem bereits 5 Tage p.i. Antikörper nachgewiesen werden konnten; auch traten nur wenige Kreuzreaktionen auf. Der Fluoreszenztest zeigte das Vorhandensein von Antikörpern erst ab dem 20. Tage p.i. und ergab Kreuzreaktionen mit heterologen Reagenten, wobei die untersuchten Seren jedoch nur im Verhältnis 1:10 und 1:100 verdünnt worden waren. Mit der KBR waren Antikörper erst 40 Tage p.i. nachweisbar; dabei ergaben sich ausgeprägte Kreuzreaktionen. ASSOKU (1975) wies bei infizierten Ratten mit dem Agglutinationstest Ak - Titer zwischen 1:160 und 1:1280 nach. Bereits 5 Tage p.i. konnten erste Antikörper festgestellt werden. Die Antikörperkurve zeigte um den 10. bis 12. Tag einen deutlichen Anstieg. Danach fielen die Titer wieder ab, blieben jedoch bis zum Tod positiv. Im Gegensatz zu SCHINDLER (1970) beobachtete ASSOKU (1975) eine enge Abhängigkeit der Antikörperbildung und Anämie von der Parasitämie, die den beiden jeweils 3-4 Tage vorhergehen soll.

Der Indirekte-Fluoreszenz-Antikörper-Test wird heute vielfach zur Diagnose der Rindertrypanosomiasis verwendet. SCHINDLER (1972), MEHLITZ und DEINDL (1972) sowie MEHLITZ (1975) führten vergleichende Untersuchungen mit der KBR und dem IFAT durch. Dabei erwies sich der IFAT als spezifischer zum Nachweis homologer und heterologer Reagenten. MEHLITZ (1975) beschreibt ausführlich den Titerverlauf bei *Trypanosoma brucei*-infizierten Rindern im IFAT. Ein positiver Antikörpertiter wurde erstmals 6-9 Tage p.i. festgestellt und konnte bei einzelnen Tieren bis zum 450. Tag p.i. nachgewiesen werden.

III. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methoden

Der für die Untersuchungen verwendete Laborstamm von Trypanosoma evansi ist 1956 in Bogor (Indonesien) aus Rindern im Auftrag der Firma Hoechst entnommen worden. Seither wurde er jahrelang tiefgekühlt gelagert oder durch Passagen auf Versuchstieren, vor allem auf der weißen Maus gehalten.

Als Versuchstiere dienten 19 Goldhamster beiderlei Geschlechts. Sie waren bei Versuchsbeginn etwa 12 Wochen alt und wogen zwischen 100 und 150 g. Sie wurden bei 22°C Raumtemperatur und 40-50% Luftfeuchtigkeit in Einzelkäfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mit "Altromin Haltungsdiät für Hamster 7020" der Firma Altrogge und Wasser ad libitum; zusätzlich erhielten sie Sonnenblumenkerne.

3 Gruppen zu je 5 Tieren wurden in unterschiedlicher Dosis mit Trypanosomen infiziert; die restlichen 4 Tiere dienten als Kontrollgruppe.

Vor der Infektion wurden die Tiere 14 Tage lang beobachtet. Gleichzeitig wurden von jedem Tier in einwöchigem Abstand 2 Blutproben untersucht, um repräsentative Normalwerte zu erhalten.

Die Tiere zeigten keine klinisch apparenten Krankheitssymptome und wiesen physiologische Blutwerte auf.

Die Infektion der 3 Versuchsgruppen erfolgte intra-peritoneal mit jeweils 10, 100 bzw. 1000 Trypanosomen pro Hamster. Das Inokulat gewann ich aus stark trypanosomenhaltigem Mäuseblut. Die Anzahl der Trypanosomen pro mm³ ermittelte ich mit Hilfe der von MÜHLPFORDT (1964) beschriebenen Methode. Von der hierbei festgestellten Trypanosomenkonzentration ausgehend wurde die erforderliche Infektionsdosis in Verdünnungsreihen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, so daß die Inokulatsmenge 0,5-1 ml betrug. Parallel zu der jeweiligen Infektionsgruppe überprüfte ich an Mäusen das Inokulum auf seine Infektiosität.

Die Mäuse waren nach 8 Tagen alle gestorben.

Als Parameter für den klinischen Befund dienten Allgemeinbefinden, Gewicht, Temperatur und Blutbild.

Jedes Tier wurde einmal wöchentlich gewogen. Die Temperatur ermittelte ich rektal mit dem elektrischen Sekundenthermometer.

Die Blutentnahme erfolgte aus dem retroorbitalen Venenplexus mit Pasteurpipetten. Das Blut wurde zunächst in EDTA beschichtete Kunststoffröhrchen gefüllt; Vorversuche hatten ergeben, daß diese Röhrchen, als Antikoagulans gegenüber Vetren und Heparin, die Blutwerte am geringsten veränderten.

Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt ermittelte ich photometrisch. Der Hämatokrit wurde in heparinisierten Mikrohämatokritröhrchen nach 10-minütigem Zentrifugieren bei 10 000 UpM bestimmt. Dabei erfolgte gleichzeitig eine Anreicherung der Trypanosomen im Blut (Methode nach WOO, 1969). Verließ die Durchmusterung

der Röhrchen unter dem Mikroskop positiv, wurden die Trypanosomen in der Thomazählkammer (Methode von MÜHLPFORDT, 1964) ausgezählt.

Das beim Zentrifugieren anfallende Serum bewahrte ich in den HK-Röhrchen für die späteren serologischen Untersuchungen tiefgefroren auf.

Die Leukozytenauszählung erfolgte in der Zählkammer nach Neubauer, die Differenzierung an einem nach Giemsa gefärbten Ausstrich.

Für die serologischen Untersuchungen verwendete ich den indirekten Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFAT). Die tiefgefrorenen Seren wurden aufgetaut und in Form einer geometrischen Reihe in 2er Potenz mit PBS (phosphatgepufferte physiologische NaCl Lösung = Phosphatpuffer nach Sörensen, pH = 7,2) verdünnt. Wir begannen mit einem Verdünnungsgrad von 1:10. Die Verdünnung erfolgte auf Mikrotiterplatten mit Mikrodilutern der Fa. Cooke. Als Antigen diente stark trypanosomenhaltiges Mäuseblut, das wir mit dem Serum nicht infizierter Mäuse im Verhältnis 1:1 mischten, um besonders dünne und gleichmäßige Ausstriche auf Objektträgern zu erzielen. Die Ausstriche wurden luftgetrocknet und 10 Minuten in Methanol fixiert. Anschließend zeichnete ich auf diese Objektträger in 2 Reihen je 7 kreisförmige Markierungen mit einem Diamantschreiber. Ein Objektträger wurde jeweils mit 2 verschiedenen Serumproben beschickt, wobei ich auf jedes markierte Feld 0,01 ml der Serumverdünnung auftrug. Nach 30-minütigem Inkubieren bei 37°C in einer feuchten Kammer wurden die beschickten Objektträger

unter fließendem Wasser abgespült und je 3 mal 15 Minuten in PBS gewaschen.

Als Konjugat diente ein von der Biologischen Arbeitsgemeinschaft GmbH (Lich) angefertigtes Fluorescein-markiertes Kaninchen-Antihamster-Globulin, das ich, mit PBS im Verhältnis 1:10 verdünnt, auf die markierten Felder der Objektträger auftrug. Um unspezifische Fluoreszenz herabzumindern, war der Konjugatverdünnung außerdem Evansblue in einem Verhältnis von 1:2000 zugesetzt worden.

Nach nochmaligem Inkubieren für 30 Minuten sowie nach kurzem Spülen unter fließendem Wasser und 3 maligem Waschen in PBS für je 15 Minuten wurden die Objektträger mit PBS-gepuffertem Glyzerin eingedeckelt.

Die mikroskopische Auswertung der Präparate erfolgte mit einem Leitz-Fluoreszenzmikroskop (Ploemopakfilter) durch Auflichtfluoreszenz bei 400-facher Vergrößerung.

B. Ergebnisse

Um die Beeinflussung des Gesundheitszustandes der Versuchstiere durch *Trypanosoma evansi* sowie das Verhalten des Erregers beurteilen zu können, beobachtete ich den klinischen Verlauf der Infektion, führte spezielle hämatologische Untersuchungen durch und überprüfte die Bildung von Antikörpern im indirekten Fluoreszenztest.

1. Klinische Symptomatik des Krankheitsverlaufes

Während des gesamten Versuchs zeigten die 4 Kontrolltiere keinerlei Krankheitssymptome. Die ersten klinischen Symptome traten bei 3 Versuchstieren nach 4 Wochen auf, bei den 12 übrigen jedoch wesentlich später, z.T. erst nach 20 Wochen.

Als Körpertemperatur wurde bei den Kontrolltieren und den Versuchstieren vor der Infektion zwischen $36,2^{\circ}$ und $38,2^{\circ}\text{C}$ (durchschnittlich $37,6^{\circ}\text{C}$) gemessen. Im Laufe der Infektion stieg die Temperatur durchschnittlich um 1 Grad an, in Extremfällen sogar um 2 Grad bis auf $39,8$ (Abb. 1). Der Temperaturerhöhung ging jeweils ein Parasitenanstieg voraus. Der erste deutliche Anstieg konnte 5 Wochen, der zweite 10 und der dritte 16 Wochen p.i. beobachtet werden. Kurz vor dem Tod fiel die Temperatur wieder auf den Normalwert oder einige Zehntelgrade darunter ab.

Das Allgemeinbefinden der Versuchstiere war anfangs völlig ungestört. Die Hamster nahmen lebhaft am Geschehen ihrer Umwelt teil, Futter- und Wasserauf-

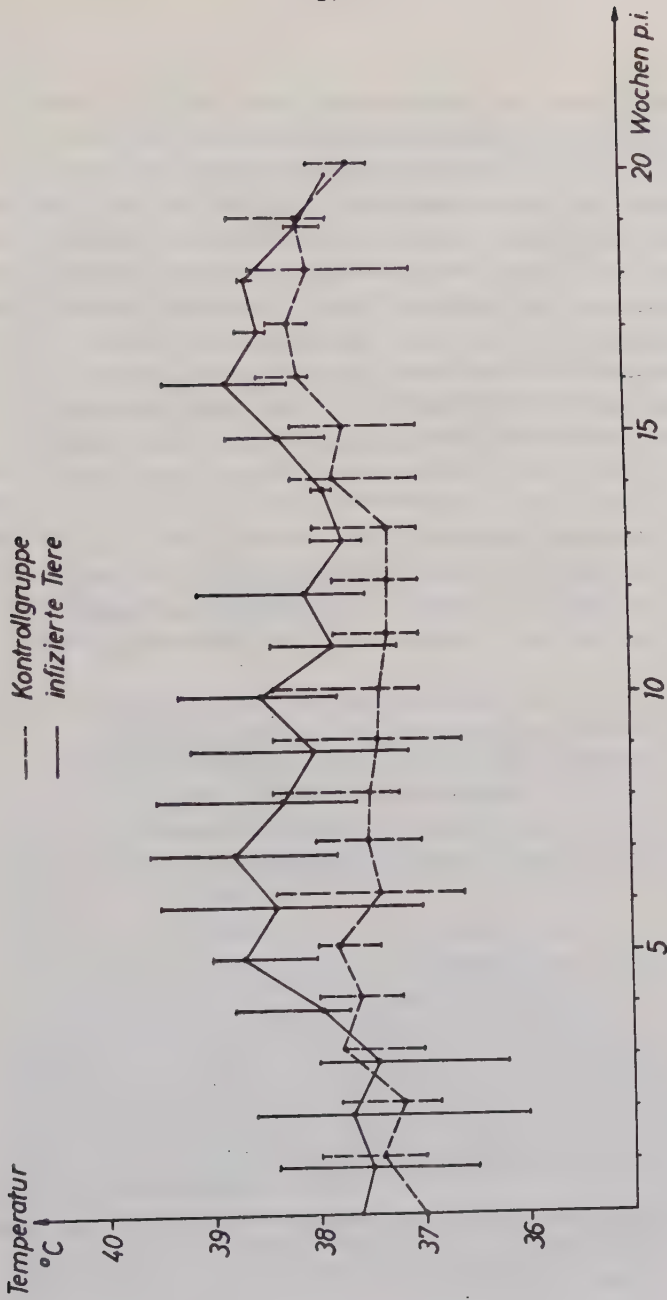


Abb. 1: Temperaturverlauf (arithmetische Mittelwerte und Spannweite) der künstlich mit 100 Trypanosoma evansi/Tier infizierten Hamster

nahme waren gut und das äußere Erscheinungsbild zeigte keine krankhaften Veränderungen.

Im letzten Drittel des Infektionsverlaufes begannen die Tiere apathisch zu werden und deutlich abzumagern. Erst etwa 2 Wochen vor Eintritt des Todes reduzierte sich das Allgemeinbefinden drastisch. Die Hamster lagen eingerollt im Käfig und bewegten sich kaum. Ihr Zustand war durch Somnolenz, Anorexie und hochgradige Kachexie gekennzeichnet. Bis zum Tod wurden, vom Höchstgewicht der Einzelnen ausgehend, Gewichtsverluste zwischen 17 und 53% (durchschnittlich 29%) ermittelt.

Als auffälligstes Symptom konnten ab der 4. Woche p.i. bei 7 Tieren Hautveränderungen beobachtet werden, die sich in Haarausfall und Schuppenbildung an Kopf, Rücken und Unterbauch äußerten.

Sehr bald fiel außerdem bei allen Tieren eine allgemeine Vergrößerung der Körperlymphknoten, insbesondere der Hals- und der Kniefaltenlymphknoten auf. Sie erreichten bei einigen Tieren Haselnußgröße. Die Lymphknoten waren verschieblich, von fester Konsistenz und zeigten keine Schmerzhaftigkeit.

Bei 5 Hamstern wurden ab der 6. Woche p.i. Abszesse im Kopf- und Halsbereich oder an den Ellbogen bzw. den Hintergliedmaßen beobachtet. Aus dem darin enthaltenen gelbgrünen Eiter konnte durch bakteriologische Untersuchung* Pasteurella multocida und Haemophiluskeime isoliert werden. Bei 8 der 15 Versuchstiere traten außerdem gegen Ende der Krankheit ödematöse Veränderungen an Kopf und Unterbauch auf.

* Die bakteriologischen Untersuchungen wurden dankenswerterweise vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre der Universität München durchgeführt.

Die Haut in diesen Gebieten war hyperämisch. Alle Versuchstiere erlagen der Infektion nach einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 15 Wochen. Einzelne Tiere starben jedoch bereits nach 6 Wochen, während andere bis zu 28 Wochen p.i. lebten. Zwischen Krankheitsdauer und Infektionsdosis ließ sich kein Zusammenhang erkennen.

Bei den pathologisch-anatomischen Veränderungen standen eine hyperämische und hyperplastische Milzschwellung und eine vergrößerte Leber mit brüchiger Parenchymstruktur im Vordergrund. Bei einigen Tieren waren außerdem die Nieren verkleinert und blaßgrau gefärbt. Das völlige Fehlen von Körperfett und Reservefett im Eingeweidebereich unterstrich den klinischen Befund der Kachexie.

2. Blutuntersuchungen

Bei allen infizierten Tieren konnten zwischen 6 und 19 Tagen nach der Infektion erstmals Trypanosomen im Blut nachgewiesen werden (Abb. 2). Bis auf 2 Ausnahmen erwies sich bei den übrigen Tieren die Präpatenzphase mit zunehmender Infektionsdosis verkürzt.

Im weiteren Verlauf ließ sich jedoch kein Zusammenhang mehr zwischen Infektionsdosis und Parasitenvermehrung erkennen. Die Hamster zeigten eine fluktuierende Parasitämie, die bis zur 4. Woche zu einem deutlichen Pik anstieg. Zu diesem Zeitpunkt konnten bis zu 5×10^6 Trypanosomen pro ml Blut ausgezählt werden. Die Durchschnittswerte lagen bei $0,6 \times 10^6$ beziehungsweise $1,5 \times 10^6$ Trypanosomen pro ml Blut. Danach fiel

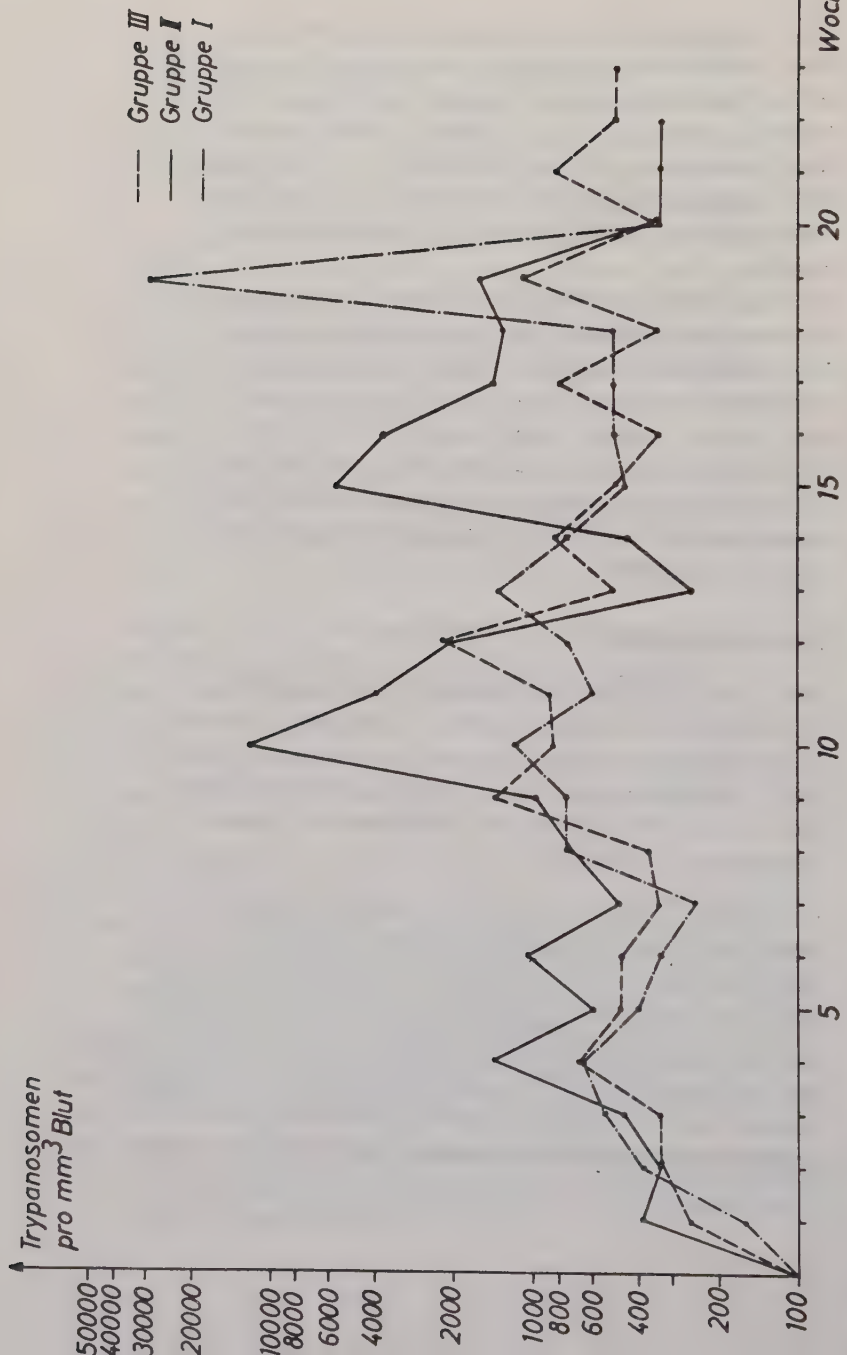


Abb. 2: Parasitämieverlauf (arithmetische Mittelwerte) der künstlich mit Trypanosoma evansi infizierten Hamster.
Gruppe I mit 10 Trypanosomen/Tier, Gruppe II mit 100 Trypanosomen/Tier, Gruppe III mit 1000 Trypanosomen/Tier infiziert

die Parasitenzahl wieder ab. Gelegentlich kam es sogar vor, daß keine Trypanosomen mehr im peripheren Blut gefunden wurden. Um die 10. und die 15. Woche herum ließ sich noch einmal ein deutlicher Parasitenanstieg feststellen. In diesem Stadium wurden bei einem Hamster 10×10^6 und bei einem anderen 50×10^6 Trypanosomen/ml Blut nachgewiesen, wobei die durchschnittliche Menge bei 5×10^6 lag. Die übrigen Werte im Laufe der Infektion unterlagen individuellen Schwankungen.

Somit ließen sich während des Krankheitsverlaufes mindestens 3 Parasitämiephasen mit einem Zwischenraum von 4 bis 5 Wochen beobachten, denen jeweils im Abstand von wenigen Tagen ein Temperaturanstieg folgte. Die Tiere starben meist im Stadium einer solchen Parasitämiephase oder wenige Tage später.

Blutbild: Bei gesunden Tieren wurden durchschnittlich 6,2 Millionen Erythrozyten/mm³ Blut ermittelt. Im Laufe der Infektion fiel dieser Wert nahezu kontinuierlich bis zur 15. Woche ab, wo als Mittelwert nur noch 4,2 Millionen/mm³ festgestellt werden konnten. Bei 2 Tieren war die Zahl kurz vor dem Tod bis auf 3,4 bzw. 3,8 Millionen abgefallen. Die meisten Tiere starben in diesem Anämiestadium. Nur wenige zeigten nochmals einen kurzzeitigen Erythrozytenanstieg. Sie starben ebenfalls spätestens 2 bis 4 Wochen danach (Abb. 3).

Als durchschnittlicher Hämatokritwert wurden bei gesunden Tieren 45 Vol% gemessen. Der Hämatokrit stand während der Infektion in engem Zusammenhang mit der Erythrozytenzahl. Auffällig war jedoch,

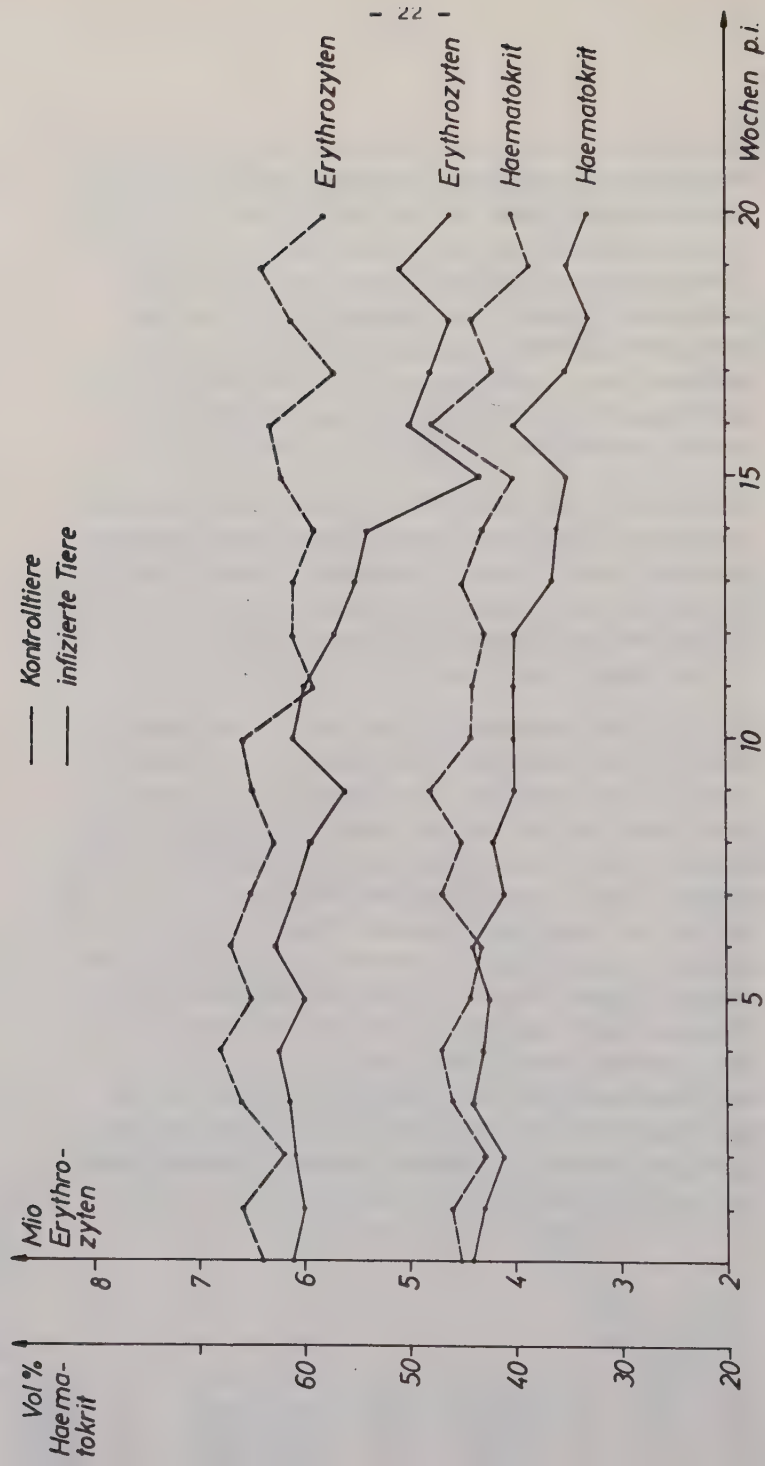


Abb. 3: Erythrozytenzahl und Hämatokritverlauf (arithmetische Mittelwerte) der künstlich mit 100 Trypanosoma evansi/Tier infizierten Hamster

daß im ausgeprägten Anämiestadium die Erythrozytenzahl geringer war, als der Hämatokrit es erwarten ließ. Dies läßt auf eine makrozytäre Anämie schließen, was auch durch Berechnung des Durchschnittsvolumens des Einzelerythrozyten bestätigt wurde; dieser stieg von $70\mu^3$ auf $108\mu^3$ an.

Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten betrug bei den gesunden Hamstern durchschnittlich 15g/100ml Blut. Dieser Wert nahm im Laufe der Infektion nahezu proportional zu der Erythrozytenzahl bis auf 10 g%, im Extremfall sogar bis auf 7,2 g% ab. Der rechnerisch ermittelte absolute Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten betrug über die gesamte Untersuchungszeit hinweg zwischen 22 und $27\mu\text{g}$. Dies weist auf eine normochrome Anämie hin.

Als Leukozytenzahl wurden vor der Infektion etwa 5000 Zellen/mm³ Blut ermittelt. Etwa 2 bis 3 Wochen p.i. war bei der Mehrzahl der Tiere ein kurzzeitiger Leukozytenabfall um 1000, teilweise sogar bis um 2500 zu beobachten. Im weiteren Verlauf kam es dann wieder zu einem Anstieg der weißen Blutzellen. Dieser erreichte bei Tieren mit Abszessbildung in deren Reifungsphase Werte bis zu 10 000 Leukozyten/mm³ Blut.

Bei der Leukozytendifferenzierung waren bei den Voruntersuchungen als durchschnittliche Normalwerte 65% Lymphozyten im Verhältnis zu 35% Granulozyten ermittelt worden. Beginnend mit der 5. bis 8. Woche p.i. stellte sich eine zunehmende Verschiebung des Verhältnisses zugunsten der Granulozyten ein, so daß schließlich ein Verhältnis von

45% Lymphozyten zu 55% Granulozyten bestand. Die starke Granulozytenvermehrung war von einer deutlichen Erhöhung des Kernverschiebungsindexes begleitet.

3. Serologische Untersuchungen

Bei den serologischen Untersuchungen ließen sich mit dem IFAT frühestens 6 bis 19 Tage p.i. Antikörper gegen *Trypanosoma evansi* im Serum der infizierten Hamster nachweisen, was jedoch nicht immer gleichzeitig mit einem positiven Parasitenbefund im Blut übereinstimmte. Die Anfangstitern lagen zwischen 1:20 und 1:80. Im Laufe der Infektion fiel der Titer nicht mehr unter 1:40 ab. In bestimmten Zeitabständen war vorübergehend ein deutlicher Anstieg der Antikörper bis zu einem Maximaltiter von 1:640 zu beobachten (Abb. 4). Der erste Anstieg zeigte sich bei allen 3 Gruppen im Bereich der 3. bis 5. Woche p.i., wobei mit zunehmender Infektionsdosis der Titeranstieg 1 bzw. 2 Wochen früher eintrat. Weitere Piks waren um die 8., 14. und 19. Woche zu beobachten. Die vor der Infektion gewonnenen Seren der Versuchstiere und die parallel zu den infizierten Hamstern untersuchten Seren der Kontrolltiere zeigten im IFAT schon bei einem Serumverdünnungsgrad von 1:10 keinerlei Fluoreszenz.

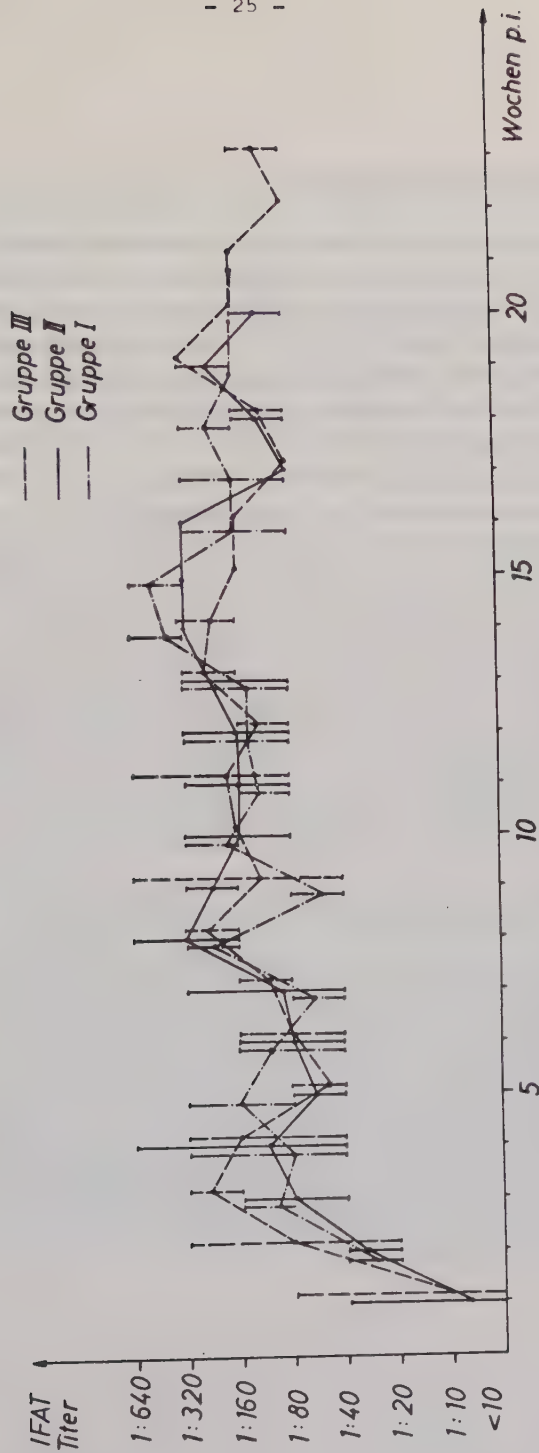


Abb. 4: Titerverlauf fluoreszierender Antikörper (geometrische Mittelwerte und Spannweite) bei künstlich mit *Trypanosoma evansi* infizierten Hamstern.
 Gruppe I mit 10 Trypanosomen/Tier, Gruppe II mit 100 Trypanosomen/Tier, Gruppe III mit 1000 Trypanosomen/Tier infiziert

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen an den mit *Trypanosoma evansi*, Stamm Bogor, infizierten Goldhamstern zeigten, daß der Krankheitsverlauf von chronischem Charakter war. Dies entsprach damit dem natürlichen Krankheitsverlauf, wie er bei Pferd, Hund und Kamel beobachtet wird (GALUZO und NOVINSKAIJA, 1960; GOMEZ RODRIGUEZ, 1956; BAROTTE, 1925).

Die Präpatenzperiode dauerte zwischen 6 und 19 Tagen und nahm, entsprechend den Beobachtungen von BHATTACHARYYA und SINHA (1974) bei Meerschweinchen, mit zunehmender Infektionsdosis ab. Sie ist damit der Präpatenzperiode bei Hunden von 8-13 Tagen (SRIVASTAVA und MALHOTRA, 1967) und Katzen von 14-15 Tagen (CHOUDHURY und MISRA, 1972) ähnlich. Wesentlich kürzer ist sie bei der Maus, bei der sie nur 1 Tag beträgt (RAETHER, 1971) sowie bei Kamel, Pferd, Meerschweinchen und Ratte, bei denen sie 3 bis 9 Tage umfaßt (ASSOKU, 1975; BHATTACHARYYA und SINHA, 1974; GALUZO und NOVINSKAIJA, 1960; JATKAR und PUROHIT, 1971). Länger ist die Präpatenzperiode mit 24-30 Tagen lediglich beim Schwein (SRIVASTAVA und AHLUWALIA, 1972).

Die Temperaturkurve zeigte während des Infektionsverlaufes mehrere Anstiege, die jeweils einer Parasitämiephase folgten, wie es auch CHOUDHURY und MISRA (1972) beobachtet haben. Dies entspricht dem bei den natürlichen Wirten beschriebenen intermittierenden Fieber (GALUZO und NOVINSKAIJA, 1960; LEVINE, 1973) und ist als Abwehrreaktion des Wirtes gegenüber der Parasitenvermehrung zu werten. ASSOKU (1975) bzw.

SRIVASTAVA und MALHOTRA (1969) beschrieben bei Infektionsversuchen mit Ratten und Hunden einen Temperaturanstieg, der unabhängig vom Parasitämiegrad war.

Die beim Hamster beobachteten Hautveränderungen, wie Schuppenbildung, Haarausfall und Hyperämie, stimmen mit den von LEVINE (1973) beschriebenen Veränderungen bei Pferd und Kamel sowie den von CHAND und SINGH (1971) bzw. CHOUDHURY und MISRA (1972) beobachteten Veränderungen bei Kaninchen und Katzen überein.

Ferner zeigten die Hamster eine allgemeine Schwellung der Lymphknoten und subkutane Ödeme, wie sie auch ASSOKU (1975) sowie SRIVASTAVA und MALHOTRA (1967) bei Ratten und Hunden vorfanden. Die bei den Hamstern sich entwickelnde Kachexie und Apathie stehen ebenfalls in Übereinstimmung mit den bei Hunden, Katzen und Ratten beobachteten Symptomen im Endstadium der Infektion (ASSOKU, 1975; CHOUDHURY und MISRA, 1972; SRIVASTAVA und MALHOTRA, 1967).

Einzigster Gegensatz war, daß die Hunde keine Anorexie zeigten und dennoch stark abmagerten, während bei Hamstern, Katzen und Ratten Anorexie beobachtet wurde. Ferner ließen sich bei den Hamstern, im Gegensatz zu Hund und Ratte, keine zentralnervösen Störungen feststellen (ASSOKU, 1975; SRIVASTAVA und MALHOTRA, 1967). Jedoch konnte auch nur beim Hund postmortal eine Meningoencephalitis diagnostiziert werden (SRIVASTAVA, MALHOTRA und IYER, 1969; MAY CHEW, 1968), während die nervösen Erscheinungen bei der Ratte im Zuge des akuten Krankheitsverlaufes

aufgrund einer Toxämie erklärbar wären. Auch die bei den Hunden entstandene Blindheit wurde bei Hamstern nicht beobachtet.

Die durch *Pasteurella multocida* und *Haemophilus* hervorgerufenen Abszesse, die bei 5 Hamstern auftraten, sind als Sekundärinfektion infolge einer Resistenzminderung zu interpretieren.

Die Tatsache, daß alle infizierten Hamster der Trypanosomeninfektion erlegen sind, stimmt mit den Befunden der übrigen Autoren an anderen Versuchstieren überein. Die Krankheitsdauer von durchschnittlich 15 Wochen unterstreicht den protrahierten Charakter des Infektionsverlaufes, der die in der Literatur angeführte Zeit von 14-40 Tagen bei Meerschweinchen (BHATTACHARYYA und SINHA, 1974), von 10-21 Tagen bei Ratten (ASSOKU, 1975) und von 9-18 Tagen bei Mäusen (MILES, 1972) erheblich überschreitet. Sie kommt jedoch der Krankheitsdauer von Pferd und Kamel, die bei chronischem Verlauf bis zu 6 Monaten beträgt (LEVINE, 1973), und der des Hundes von 2-3 Monaten (GOMEZ RODRIGUEZ, 1956) nahe.

Die klinische Symptomatik, die durch die Infektion mit *Trypanosoma evansi* beim Hamster hervorgerufen wurde, entspricht mit intermittierendem Fieber, Lymphknotenschwellung, Haarausfall, subkutanen Ödemen und Kachexie den Leitsymptomen des natürlichen Krankheitsverlaufes, wie er von LEVINE (1973) bei Pferd und Kamel beschrieben wurde.

Das Sektionsbild mit Kachexie, Milzschwellung, Lebervergrößerung und Nierendegeneration wurde auch bei Ratte und Hund beschrieben (ASSOKU, 1975; SEN, MURHERJEE und RAY, 1959; SRIVASTAVA, MALHOTRA

und IYER, 1969). Dagegen konnten beim Hamster keine Ergüsse in die Körperhöhlen festgestellt werden, wie sie beim Hund auftraten (MAY CHEW, 1968; SRIVASTAVA, MALHOTRA und IYER, 1969). Es ist anzunehmen, daß die degenerativen Veränderungen in Leber und Niere auf die Einwirkung toxischer Stoffwechselprodukte der Trypanosomen sowie auf eine Hypoxie als Folge der Anämie zurückzuführen sind. Die hyperämische sowie hyperplastische Milzschwellung, eine Umfangsvermehrung der Milzpulpa, ist als Abwehrreaktion und Vermehrung im Bereich des retikuloendothelialen Systems anzusehen (SRIVASTAVA, MALHOTRA und IYER, 1969).

Als verantwortlich für den Eintritt des Todes ist das Zusammenspiel verschiedener Faktoren anzusehen, wie die Organschädigungen, der fortschreitende körperliche Verfall, die Kachexie in Verbindung mit einem bei allen Hamstern beobachteten finalen Parasitenanstieg im Blut sowie die Anämie. Wie bei allen mit *Trypanosoma evansi* infizierten Tierarten fiel auch bei Hamstern die Erythrozytenzahl im Laufe der Infektion deutlich ab. Der Anämiegrad war mit einer Reduzierung von 6,2 auf 4,2 Millionen Erythrozyten/mm³ Blut nicht so drastisch, wie er von JATKAR und PUROHIT (1971) bei Ratten von 8,25 auf 2,59 Mill. bzw. von SHIEN (1971) und SAMADDAR (1969) bei jungen Hunden von 5,04 auf 1,74 Mill. beschrieben wurde. SAMADDAR (1969) verwendete bei Untersuchungen an Kaninchen ebenfalls den bei den vorliegenden Untersuchungen benutzten Stamm Bogor und stellte dabei auch nur eine geringgradige Anämie mit

einem Abfall um etwa 1 Million Erythrozyten fest. Dieser Befund könnte als Hinweis auf eine herabgeminderte Virulenz des vorliegenden Stammes gedeutet werden.

Aus der vergleichenden Betrachtung von Erythrozytenzahl, Hämatokrit sowie Hämoglobingehalt ließ sich das Vorliegen einer normochromen, jedoch makrozytären Anämie ableiten. Entsprechende Befunde konnten auch JATKAR und PUROHIT (1971) bei vergleichenden Untersuchungen an Ratten und Kamelen erheben. SHIEN (1971) beobachtete bei jungen Hunden eine hochgradige Anämie von normochromem und auch normocytärem Charakter, während ASSOKU (1975) bei Ratten eine geringgradige Polychromasie der Erythrozyten nachwies. Es ist anzunehmen, daß das vermehrte Auftreten von makrozytären Elementen im Blut durch eine kompensatorische Hyperplasie des Knochenmarks aufgrund der Anämie verursacht ist, wobei vermehrt unreife Erythrozytenvorstufen ausgeschwemmt werden. Diese Beobachtungen machten auch JATKAR und PUROHIT (1971) bei infizierten Kamelen und Ratten in der anämischen Phase.

Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen wird auch von anderen Autoren im Laufe der Infektion eine Zunahme der Leukozytenzahl im Blut und eine Erhöhung des Kernverschiebungsindex beschrieben (JATKAR und PUROHIT, 1971; KALTENBACH, 1954; NADIM und SOLIMA, 1967). Die bei meinen Ergebnissen anfänglich beobachtete Leukopenie läßt sich ebenso wie die Verschiebung der Relation der einzelnen Leukozyten im Laufe der Infektion durch die biologische Leukozytenkurve nach v. SCHILLING

(1959) erklären. Dies trifft auf die von SAMADDAR (1969) während der ganzen Infektion bei Kaninchen und Hunden beobachtete Leukopenie jedoch nicht zu. Ein erstes Auftreten von Antikörpern im Blut konnte beim Hamster mit dem indirekten Fluoreszenz - Antikörpertest (IFAT) zwischen dem 6. und 19. Tag p.i. nachgewiesen werden. MEHLITZ (1975) beschreibt bei Trypanosoma brucei infizierten Rindern positive Antikörpertiter im IFAT ebenfalls nach 6-9 Tagen p.i.. GILL (1965b) hingegen konnte bei Trypanosoma evansi infizierten Kaninchen mittels des IFAT erstmals nach 20 Tagen Antikörper feststellen. Die Antikörper blieben beim Hamster über den gesamten Infektionsverlauf hinweg bestehen, wie es auch von SCHINDLER (1972), MEHLITZ und DEINDL (1972) und MEHLITZ (1975) beobachtet wurde. Der entsprechend einer höheren Infektionsdosis rascher einsetzende Antikörperanstieg läßt sich mit einer schnelleren Aktivierung des Abwehrmechanismus vonseiten des Wirtes gegenüber der größeren Trypanosomenzahl erklären.

Zwischen dem weiteren Verlauf der Antikörpertiterkurve und der Parasitämiekurve ließ sich bei meinen Untersuchungen kein Zusammenhang erkennen. Dies entspricht auch den Beobachtungen von SCHINDLER (1970) an mit Trypanosoma brucei infizierten Hunden. ASSOKU (1975) hingegen weist mit dem Präzipitationstest an mit Trypanosoma evansi infizierten Ratten eine enge Abhängigkeit der Antikörperbildung von der Höhe des Parasitämiegrades nach.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen haben bestätigt, daß bei einer Infektion des Hamsters mit *Trypanosoma evansi*, unabhängig von der verabreichten Trypanosomenzahl, die Erkrankung chronisch verläuft. Die dabei auftretende Symptomatik entspricht weitgehend derjenigen der natürlichen Wirte. Der Hamster ist damit als Modelltier für die *Trypanosoma evansi*-Infektion geeignet. Er bietet sich auch zur Stammhaltung dieses Erregers über längere Zeit an, weil infolge des protrahierten Krankheitsverlaufes ein häufiger Passagewechsel, wie bei Ratte und Maus, entfällt.

Es ist jedoch zu bedenken, daß neben der wirtsspezifischen Widerstandsfähigkeit des Hamsters gegenüber der *Trypanosoma evansi*-Infektion auch andere Faktoren an der Entstehung des protrahierten Verlaufes beteiligt sein können. In diesem Zusammenhang wäre die Dyskinetoplasie des Stammes Bogor zu erwähnen. MILES (1971) stellte in vergleichenden Untersuchungen fest, daß diese Eigenschaft mit einer deutlichen Virulenzminderung vergesellschaftet ist. Ebenso wäre die jahrelange Laborhaltung auf Versuchstieren sowie in Tiefkühlung für eine Virulenzschwächung verantwortlich zu machen. Derartige Beobachtungen machten auch BHATTACHARYYA und SINHA (1974) an einem Stamm von *Trypanosoma evansi* nach prolongierten Passagen bei Meerschweinchen.

V. Zusammenfassung

An künstlich mit 10, 100 bzw. 1000 Trypanosoma evansi (Stamm Bogor) infizierten Goldhamstern wurden klinische und serologische Untersuchungen durchgeführt.

Nach einem chronischen Krankheitsverlauf der, unabhängig von der Infektionsdosis, durch intermittierendes Fieber, Hautveränderungen, allgemeine Lymphknotenschwellung und Kachexie gekennzeichnet war, starben alle infizierten Tiere 6 bis 28 Wochen p.i..

Die im Abstand von jeweils einer Woche vorgenommenen Blutuntersuchungen ergaben eine fluktuierende Parasitämie, eine makrozytäre Anämie sowie eine Zunahme der Leukozytenzahl mit einer Erhöhung des Kernverschiebungsindex.

In den Seren der Versuchstiere ließen sich mit dem IFAT Antikörper erstmals zwischen 6 und 19 Tagen p.i. nachweisen, die im Laufe der Infektion Titerhöhen bis 1:640 erreichten.

Die Untersuchungen zeigten, daß der durch den hier verwendeten Trypanosomenstamm ausgelöste Krankheitsverlauf beim Hamster dem der natürlichen Wirte sehr ähnlich ist.

Summary

Investigations into the serological and clinical alterations of experimental *Trypanosoma evansi* (Bogor strain) infection of golden hamsters

The course of infection and the serological response of golden hamsters experimentally infected with 10, 100 and 1000 trypanosomes respectively were investigated.

The chronic disease, lasting between 6 and 28 weeks, was characterized by intermittent fever, skin lesions, generalized swelling of lymphnodes and emaciation. All animals succumbed the infection.

The weekly blood examinations revealed a fluctuating parastaemia, macrocytic anaemia, lymphocytosis and an increase of young neutrophils.

Antibodies were first detected between 6 and 19 days post infection with the IFAT. During the infection several antibody-titre rises were observed, the maximum reached was 1:640.

The investigations showed, that the course of disease in hamster, initiated by this *Trypanosoma evansi* strain, is very similar to that in the natural hosts.

VI. Literaturverzeichnis

1. Assoku, R.K.G. (1975): Immunological studies of the mechanism of anaemia in experimental *Trypanosoma evansi* infection in rats.
Int. J. Parasit. 5, 137-145
2. Barotte, J. (1925): Les trypanosomiasés de l'Afrique du Nord.
Mém. Soc. Sci. nat. Maroc. II, 1
3. Bhattacharyya, U.K., P.K. Sinha (1974): Behaviour of experimental infection of *Trypanosoma evansi* in guinea pig.
Ind. J. Anim. Hlth. 13, 47-51
4. Chand, K., R.P. Singh (1971): A study on the clinical course of trypanosomiasis in goats, dogs and rabbits experimentally infected with *Trypanosoma evansi*.
J. Res. (Ludhiana) 8, 270-274
5. Choudhury, A., K.K. Misra (1972): Experimental infection of *Trypanosoma evansi* in the cat.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 66, 672-673
6. Galuzo, I.G., V.F. Novinskaija (1960): Trypanosomes of animals in Kazakhstan.
Trudy Inst. Zool. Akad. Nauk. Kazakh. SSR, 14, 3 (in Russian) ref. nach Hoare (1972)
7. Galuzo, I.G., V.F. Novinskaija (1961): Cases of detection of *Trypanosoma evansi* in rodents. Natural nidality of diseases and problems of parasitology.
Acad. Sci. Kazakh. SSR, 3, 173 ref. nach Hoare (1972)
8. Gill, B.S. (1965a): Studies on protective immunity of *Trypanosoma evansi*.
J. comp. Path. 75, 223-240

9. Gill, B.S. (1965b): Studies on the serological diagnosis of *Trypanosoma evansi*.
J. comp. Path. 75, 175 - 183
10. Gomez Rodriguez, R.J. (1956): Estudio de la trypanosomiasis natural del canino.
Rev. Med. Vet. Parasit. Caracas 15, 63 -105
11. Hoare, C.A. (1956): Morphological and taxonomical studies on mammalian trypanosomes.
VIII. Revision of *Trypanosoma evansi*.
Parasitology 46, 130-172
12. Hoare, C.A. (1965): Vampire bats as vectors and hosts of equine and bovine trypanosomes.
Acta Trop. XXII, 3, 204-216
13. Hoare, C.A. (1972): The trypanosomes of mammals. A zoological monograph.
Blackwell scientific publications, Oxford and Edinburgh
14. Hoare, C.A., S.C.J. Bennett (1937): Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes.
III. Spontaneous occurrence of strains of *Trypanosoma evansi* devoid of kinetonucleus.
Parasitology 29, 43 -56
15. Hornby, H.E. (1953): Trypanosomiasis
Unpublished manuscript
16. Humphrey, J.H., R.G. White (1971): Kurzes Lehrbuch der Immunologie für Studenten.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
17. Jatkar, P.R., M.S. Purohit (1971): Pathogenesis of anaemia in *Trypanosoma evansi* infection.
I. Haematology
Ind. Vet. J. 48, 239-244

18. Kaltenbach, A. (1954): Das Leukozytenbild bei natürlicher und experimenteller Surra-Infektion.
Ztschr. Tropenmed. Parasit. 5, 96-108
19. Killick-Kendrick, R. (1964): The apparent loss of the kinetoplast of *Trypanosoma evansi* after treatment of experimentally infected horse with Berenil.
Ann. Trop. Med. Parasit. 58, 481-490
20. Krijgsmann, B.J. (1933): Biologische Untersuchungen über das System Wirtstier-Parasit. I. und II. Teil: Die Entwicklung von *Trypanosoma evansi* in Maus und Ratte.
Ztschr. Parasitkde. 5, 592-678
21. Levine, N.D. (1973): Protozoan parasites of domestic animals and of man.
Burgess Publishing Company Minneapolis, Minnesota
22. Lumsden, W.H.R. (1967): Trends in research on the immunology of trypanosomiasis.
Bull. Wld. Hlth. Org. 37, 167-175
23. May Chew (1968): Canine meningoencephalitis due to *Trypanosoma evansi* infection.
Vet. Rec. 82, 663-665
24. Mehltitz, D. (1975): Serologische Untersuchungen zur Subgenus-Differenzierung und Antikörperpersistenz nach Trypanosomeninfektionen.
Ztschr. Tropenmed. Parasit. 26, 265-275
25. Mehltitz, D., G. Deindl (1972): Serological studies on cattle experimentally infected with african trypanosomes.
Ztschr. Tropenmed. Parasit. 23, 411-417

26. Miles, M.A. (1972): The potential for physiological variation in strains of *Trypanosoma evansi* in relation to the state of the kinetoplast. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 66, 33-39
27. Mühlpfordt, H. (1964): Generationsdauer verschiedener *Trypanosoma*-arten. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.* 15, 145-153
28. Nadim, M.A., M.K. Solima (1967): Der prognostische Wert des Blutbildes bei an Trypanosomiasis erkrankten Tieren. *Ind. Vet. J.* 44, 566-571
29. Overdulve, J.P., H.W. Antonisse, P. Leeftang, D. Zwart (1970): *Tijdschr. Diergeneesk.* 95, 678-689
30. Raether, W. (1971): Infektionsversuche an *Mastomys natalensis* mit *Trypanosoma*-spezies der Lewisi-Congolense- und Brucei-Evansi-Gruppe. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.* 22, 351-369
31. Rogers, L. (1901): The transmission of *Trypanosoma evansi* by horseflies and other experiments pointing to the probable identity of Surra and Nagana or tsetse-fly disease in Africa. *Proc. R. Soc. Ser. B.* 68, 163-170
32. Samaddar, J. (1969): Immunologic response with reference to the humoral changes in Surra. *Ind. Vet. J.* 46, 386-393
33. Schilling, v. (1959): *Praktische Blutlehre*
Fischer Verlag Stuttgart
34. Schindler, R. (1972): Untersuchungen über die Brauchbarkeit serologischer Verfahren für die Diagnose der Rindertrypanosomiasis. *Zschr. Tropenmed. Parasit.* 23, 78-88

35. Schindler, R., R. Sachs (1970): Serologische Untersuchungen bei Hunden nach einer Infektion mit *Trypanosoma brucei*.
Ztschr. Tropenmed. Parasit. 21, 339-346
36. Sen, H.G., A.M. Mukherjee, H.N. Ray (1959): Pathology of *Trypanosoma evansi* infection in rats.
Ind. J. Vet. Sci. 29, 108-112
37. Shien, Y.S. (1971): Studies on canine Surra. I. Clinical and laboratory studies on naturally infected cases in Taiwan.
Taiwan J. Vet. Anim. Husbandry 19, 18-24
38. Srivastava, R.P., S.S. Ahluwalia (1972): Clinical observations on pigs experimentally infected with *Trypanosoma evansi*.
Ind. Vet. J. 49, 1184-1186
39. Srivastava, R.V.N., M.N. Malhotra (1967): Studies on the course of experimental *Trypanosoma* infection in dogs.
Ind. J. Anim. Hlth. 6, 113-116
40. Srivastava, R.V.N., M.N. Malhotra, P.K.R. Iyer (1969): Pathology of experimental *Trypanosoma evansi* infection in dogs.
Ind. J. Anim. Sci. 39, 307-314
41. Woo, P.T.K. (1969): The haematocrit centrifuge for detection of trypanosomes in blood.
Can. J. Zool. 47, 921-923.

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. J. Boch möchte ich für die Überlassung des Themas herzlich danken. Seine stets wohlwollende Unterstützung und wertvollen Ratschläge waren mir eine große Hilfe.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Fräulein Dr. von Poschinger und Herrn Dr. Weiland für die jederzeit gewährte, freundliche und entgegenkommende Anleitung und Beratung bei der Ausführung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. Mai 1950 wurde ich als Tochter des Oberforstrates Fritz Einwald und seiner Ehefrau Erna, geb. Scherzinger, in Singen am Hohentwiel geboren. Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Immendingen. Anschließend war ich in den Jahren 1961 bis 1964 Schülerin an der Internatsschule Salem, wo ich dem humanistischen Zweig angehörte. Die Jahre 1964 bis 1969 verbrachte ich an dem humanistischen Fürstenberggymnasium in Donau-eschingen, wo ich am 9. 6. 1969 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Studium der Tiermedizin, das ich am 9. 5. 1975 mit dem Staatsexamen abschloß.

